

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isotrex 0,5 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de gel contiene 0,5 mg de isotretinoína.

Excipiente con efecto conocido:

Cada gramo de gel contiene 0,1 mg de butilhidroxitolueno (E-321).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel de color amarillo verdoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Isotretinoína está indicada para el tratamiento del acné vulgar inflamatorio y no inflamatorio de leve a moderado.

4.2 Posología y forma de administración

Forma de administración

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores)

Aplicar una capa fina de Isotrex 0,5 mg/g gel sobre todo el área afectada una o dos veces al día, preferiblemente sobre la piel limpia y seca. Lavar las manos después de cada aplicación.

Podrían requerirse de 6 a 8 semanas de tratamiento antes de observarse el efecto terapéutico.

Se deberá advertir a los pacientes de que la aplicación excesiva del medicamento no mejorará la eficacia del mismo y podría incrementar el riesgo de irritación de la piel.

Si se produce irritación excesiva (enrojecimiento, descamación o molestias), los pacientes deben reducir la frecuencia de aplicación o interrumpir temporalmente el tratamiento. La frecuencia normal de aplicación debe reanudarse una vez que la irritación desaparezca. Se debe interrumpir el tratamiento si la irritación persiste.

Debido a la naturaleza inflamable de Isotrex 0,5 mg/g gel, los pacientes deben evitar fumar o acercarse al fuego durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de isotretinoína tópica en niños antes de la pubertad, por lo tanto, no se recomienda el uso de isotretinoína en esta población.

Personas de edad avanzada

No existen recomendaciones específicas sobre el uso del medicamento en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo

Irritación local

En el caso de los tratamientos del acné, este fenómeno de irritación está ligado directamente a la eficacia del producto y desaparece al espaciar las aplicaciones. En las primeras semanas de tratamiento, se puede observar un aparente encrudecimiento de la afección. Esta reacción es normal ya que se trata de la eliminación acelerada de los microquistes que estaban en formación de la profundidad de la piel.

Si un paciente manifiesta irritación persistente o grave, se deberá aconsejar al paciente que interrumpa completamente la aplicación de isotretinoína y, si fuera necesario, consultar con un médico.

Se debe tener cuidado con la terapia concomitante con otros irritantes locales, especialmente aquellos que tengan un efecto abrasivo, desecante o descamante (ver sección 4.5).

Algunas condiciones climáticas extremas como viento frío y baja humedad, también pueden ser irritantes para la piel tratada con isotretinoína y puede incrementar su sequedad (ver sección 4.4, apartado “Exposición a la luz solar”).

La isotretinoína se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones locales de tolerabilidad o fotoalergia.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con historial personal o familiar de cáncer de piel.

Exposición a la luz solar

Debido a que la isotretinoína puede causar un aumento de la sensibilidad a la luz solar, se debe evitar o reducir la exposición a la luz solar (aún estando nublado), incluidas las lámparas solares ultravioletas (UVA), durante el empleo de isotretinoína.

A los pacientes con quemaduras solares se les deberá advertir para que no empleen el producto hasta su recuperación total, por la potencial irritación grave que puede producir en la

piel sensible. El paciente que experimente exposiciones solares considerables debido a las tareas ocupacionales y/o cualquier otra persona inherentemente sensible al sol, deberá tomar precauciones especiales. Cuando no puede evitarse la exposición al sol, se recomienda emplear productos con filtros solares y ropas protectoras sobre las zonas tratadas.

Precauciones generales de empleo

La isotretinoína deberá usarse bajo supervisión médica, como parte de un programa completo de cuidado de la piel, incluyendo la educación al paciente respecto a evitar el sol y al cuidado general de la piel, empleando filtros solares, productos hidratantes y ropas protectoras.

Se debe tener cuidado para evitar contacto con los ojos, párpados, ángulos de la nariz, boca y membranas mucosas u otras zonas donde el tratamiento no está indicado, como heridas o piel eccematosa, para minimizar la potencial irritación cutánea adicional. Deberá tomarse precaución para no dejar medicación acumulada en los pliegues de la piel y en los pliegues nasolabiales. Debido a la naturaleza irritante de la isotretinoína, se debe tener precaución cuando se aplique en áreas sensibles de la piel, como el cuello, o en pacientes con rosácea o dermatitis perioral.

Advertencias sobre excipientes:

Isotrex 0,5 mg/g gel contiene butilhidroxitolueno. Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción entre medicamentos con Isotrex 0,5 mg/g gel.

Emplear tretinoína con precaución en presencia de:

- Medicaciones tópicas concomitantes.
- Productos con efecto abrasivo, desecante o descamante incluyendo jabones, champús, cosméticos y astringentes (especialmente aquellos que contienen alcohol, cal o aromas).
- Champús o jabones de tratamiento, líquidos de permanente, depilación mediante electrólisis, cremas y ceras depilatorias o preparados o procesos que puedan secar o irritar la piel a menos que el tratamiento sea realizado bajo supervisión médica. Si la terapia de combinación es necesaria, los productos se deben aplicar a diferentes horas del día (p. ej. uno por la mañana y otro por la noche).

No aplicar tretinoína si se están tomando medicamentos fotosensibilizantes (como tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazidas, sulfonamidas) debido a la posibilidad de aumento de la toxicidad.

Se debe evitar la aplicación tópica concomitante de agentes oxidantes, como el peróxido de benzoílo, ya que podrían reducir la eficacia de la isotretinoína tópica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en un total de 1.535 mujeres expuestas a la tretinoína tópica (un isómero de la isotretinoína) durante la primera fase de embarazo no aportaron evidencias de un aumento del riesgo de anomalías congénitas, incluyendo la embriopatía por ácido retinoico o defectos estructurales mayores en general.

Se han notificado un pequeño número de anomalías congénitas temporales asociadas al uso clínico de la tretinoína tópica. En estas notificaciones, se incluyen informes de defectos congénitos raros, holoprosencefalia (defectos relacionados con el desarrollo incompleto de la línea media del cerebro anterior), aunque no hay un patrón definido de teratogenicidad y no se ha establecido una relación causal a partir de estos casos. La importancia de estas notificaciones, en términos de riesgo para el feto, es incierta ya que estos efectos no han sido reproducidos.

La administración oral de retinoides se ha asociado a anomalías congénitas. La absorción sistémica de isotretinoína tópica es insignificante cuando se utiliza de acuerdo a las instrucciones de prescripción. Sin embargo, el riesgo no puede descartarse ya que puede haber otros factores que contribuyan a una mayor exposición sistémica, tales como:

- cantidad aplicada
- integridad de la barrera cutánea
- uso concomitante de otros productos
- ingesta en la dieta o ingestión de suplementos que contengan vitamina A.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de isotretinoína tópica durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

En hombres en tratamiento con isotretinoína tópica no es necesario tomar precauciones anticonceptivas específicas.

Lactancia

No se dispone de información suficiente sobre la excreción de isotretinoína en la leche materna cuando se aplica tópicamente.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe tomarse una decisión sobre si debe interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con isotretinoína teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto en la fertilidad de la isotretinoína tópica, pero la isotretinoína oral en perros, a dosis superiores a las terapéuticas, no afecta al número, motilidad y morfología de los espermatozoides (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Isotrex 0,5 mg/g gel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Debido a la insignificante absorción percutánea de la isotretinoína cuando se administra en preparaciones tópicas, no se esperan efectos nocivos sobre estas actividades procedentes del perfil de reacciones adversas para isotretinoína tópica.

4.8 Reacciones adversas

Para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente convención basada en la clasificación de órganos del sistema MedDRA:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida:	No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación por órganos y Sistemas MedDRA	Raras	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperpigmentación de la piel ¹ , hipopigmentación de la piel ¹ , reacción de fotosensibilidad ¹ .	Eritema en el lugar de aplicación ² , exfoliación de la piel ² , dolor en la piel ² , prurito en el lugar de aplicación ² , irritación de la piel ² , dolor cutáneo a la palpación ² , sensación de ardor en la piel ² , picazón en el lugar de aplicación ² , piel seca ² .

¹Basado en informes postcomercialización.

²Notificado a partir de estudios clínicos llevados a cabo con isotretinoína cutánea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La ingestión oral de un tubo de 30 g de isotretinoína tópica se traduciría en una exposición menor a la que se alcanzaría con la dosis oral recomendada de isotretinoína. En consecuencia, la aparición teórica de síntomas de sobredosis (p. ej. una hipervitaminosis A) es muy poco probable. Entre los síntomas de hipervitaminosis A se incluyen dolor de cabeza, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad y prurito.

Isotrex 0,5 mg/g gel contiene más de un 95% de etanol. En el caso en el que se produjese ingestión oral del producto, se debe tener en cuenta la absorción sistémica de etanol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: retinoides para uso tópico en acné, isotretinoína, código ATC: D10AD04.

Mecanismo de acción

La isotretinoína está estructuralmente y farmacológicamente relacionada con la vitamina A, la cual regula el crecimiento celular epitelial y su diferenciación. Se piensa que el modo de acción de la isotretinoína aplicada tópicamente es comparable con su estereoisómero, tretinoína y:

- estimula la mitosis epidérmica
- reduce la cohesión intercelular en el estrato córneo
- contiene la hiperqueratosis característica del acné vulgar
- contribuye a la descamación, previniendo la formación de lesiones
- produce un aumento de la producción de células sebáceas epidérmicas menos cohesionadas, lo que parece promover la expulsión inicial de los comedones y consecuentemente su prevención.

La isotretinoína posee acción antiinflamatoria, que está mediada por la inhibición de la migración de los leucocitos polimorfonucleares inducida por los leucotrienos B₄. La aplicación tópica de isotretinoína produjo una inhibición significativa, sin embargo, la aplicación tópica de tretinoína produjo una inhibición leve. Esto puede explicar el efecto rebote reducido apreciado con isotretinoína tópica en comparación con la tretinoína tópica.

La acción farmacológica de la isotretinoína aún no está totalmente elucidada. Cuando se administra sistémicamente tiene los siguientes efectos:

- suprime la actividad de la glándula sebácea
- reduce la producción de sebo
- previene o reduce la comedogénesis
- inhibe el crecimiento de *Propionibacterium acnes*
- reduce la inflamación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción percutánea de la isotretinoína en forma de gel es insignificante.

Después de una aplicación de 20 g al día de isotretinoína 0,05% gel en acné de la cara, pecho y espalda durante 30 días, los análisis de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para isotretinoína y tretinoína mostraron niveles no detectables en plasma (< 20 ng/ml).

Un segundo estudio similar mostró una absorción no detectable con una sensibilidad de 2 ng/ml. La aplicación de isotretinoína ¹⁴C en forma de crema en la piel de voluntarios sanos resultó en solo un 0,03% de la dosis aplicada tópicamente, estimada mediante la radiactividad detectada en sangre, orina y muestras fecales.

Distribución

La isotretinoína administrada oralmente se une en más de un 99,9% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina.

Metabolismo

Los estudios *in vivo* en humanos mostraron que los tres principales metabolitos identificados en el plasma humano tras la administración oral de isotretinoína fueron 4-oxo-isotretinoína, el ácido retinoico (tretinoína) y el ácido 4-oxo-retinoico (4-oxo-tretinoína). Estudios *in vitro* indicaron que todos estos metabolitos tienen actividad retinoide.

Los estudios *in vitro* indican que las principales enzimas responsables del metabolismo de la isotretinoína son las isoenzimas 2C8, 2C9, 3A4 y 2B6 del citocromo P450. La isotretinoína y sus metabolitos son posteriormente metabolizados en conjugados y se excretan en la orina y las heces.

Eliminación

Tras la administración oral de isotretinoína, la semivida de eliminación terminal es de entre 10 y 20 horas, mientras que la del metabolito 4-oxo puede ser de hasta 50 horas. La vuelta a niveles fisiológicos normales de retinoides tarda aproximadamente 2 semanas tras la suspensión del tratamiento. Los metabolitos de la isotretinoína y sus conjugados son en última instancia eliminados en las heces y la orina en cantidades similares.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

En los estudios de toxicidad a dosis repetida en ratón por vía oral e intraperitoneal se observaron fracturas óseas y disminución de los niveles de células de la serie roja. En los estudios de toxicidad a dosis repetida por vía oral en ratas se observaron fracturas óseas y una disminución en los niveles de hemoglobina y células de la serie roja y en perros se observaron disminución del peso corporal, pérdida parcial del cabello, alteraciones gastrointestinales y niveles de triglicéridos y fosfatasa alcalina elevados en plasma. Estos efectos relacionados con las pruebas de estudio se parecen a los del síndrome de hipervitaminosis A.

Carcinogénesis/Mutagénesis

En los ensayos *in vitro* e *in vivo* con animales no se ha observado que isotretinoína posea efecto mutágeno.

En un estudio de carcinogénesis oral de 2 años realizado en ratas, se observó un aumento en la incidencia de feocromocitoma en los grupos de dosis media (8 mg/kg/día) y alta (32 mg/kg/día) en ambos sexos. El relativamente alto nivel de feocromocitomas espontáneos que tuvieron lugar en ratas Fischer lo hacen un modelo equívoco para el estudio de este tumor, por lo que la relevancia de este tumor en la población humana es incierta.

En un estudio de fotocarcinogenicidad, isotretinoína gel causó un ligero aumento de fotocarcinogenicidad. Sin embargo, el modelo usado en este estudio, ratones albinos sin pelo SKH-1, no se considera útil para el respaldo de desarrollo farmacéutico y no está claro cómo estos resultados son relevantes para predecir el riesgo en humanos.

Toxicología reproductiva

Fertilidad

No se han observado efectos adversos sobre la función gonadal, la fertilidad, la tasa de concepción, la gestación o el parto en ratas a dosis orales de isotretinoína de hasta 32 mg/kg/día (52 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

En perros, se observó atrofia testicular e inhibición de espermatogénesis tras aproximadamente 30 semanas de tratamiento con isotretinoína en niveles de dosis de 20 mg/kg/día o superiores, que suponen suficiente margen de seguridad para humanos (≥ 16.3).

Embarazo

Como otros derivados de la vitamina A, incluyendo tretinoína, se ha demostrado que isotretinoína es teratogénica y embriotóxica en estudios animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Butilhidroxitolueno (E-321)
Hidroxipropilcelulosa
Etanol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Para el producto envasado para venta: 3 años.
A partir de la apertura del envase: 4 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener el envase bien cerrado cuando no se esté utilizando. Contiene sustancias inflamables. Mantener el producto alejado del fuego, llamas o calor. No deje el gel de isotretinoína bajo la luz solar directa.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio de 30 g o 50 g equipado con un tapón de rosca.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stiefel Farma, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.235

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24/mayo/1994
Fecha de la última renovación: 24/mayo/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
<http://www.aemps.gob.es/>